

청소년에서 진단된 미만성 범세기관지염 1예

김형영, 손승국, 박희주

부산대학교 의학전문대학원 부산대학교 어린이병원 소아청소년과

Diffuse panbronchiolitis in an adolescent female

Hyung Young Kim, Seung Kook Son, Hee Ju Park

Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, Korea

Diffuse panbronchiolitis (DPB) is a progressive inflammatory respiratory disease of unknown cause mainly occurring in East Asian people. Studies on causes of the disease point to a genetic predisposition unique to Asians, but the cause remains unknown. If untreated, DPB progresses to bronchiectasis, respiratory failure, and death. The age of patients at onset of the disease varies from young to elderly people with a peak at 40–60 years. A few cases of DPB have been reported in Korean adults since 1992; however, the case of DPB in children is uncommon. Herein, we describe a 16-year-old girl with DPB who presented with chronic cough and sputum. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:65-69)

Keywords: Diffuse panbronchiolitis, Child, Macrolides

서 론

미만성 범세기관지염은 하기도에 발생하는 만성 염증성 질환으로 명확한 원인은 아직까지 밝혀져 있지 않으며, 환자들은 대부분 기침, 다량의 객담, 운동성 호흡곤란 및 만성부비동염의 병력이 있다. 이 질병이 알려진 이래로 초기에는 일본을 비롯한 동아시아를 중심으로 보고되었으나,^{1,2} 1990년대 이후로 드물지만 서양에서도 보고되고 있으며³ 그들 중 절반 정도는 아시아계 이민자들이다.⁴ 병리적으로는 호흡세기관지에 임파구, 형질세포 및 조직구의 침윤 그리고 세기관지벽의 비후가 전형적인 소견이다.⁵ 성별에 따른 발병 차이는 없으며 평균 발병 나이는 40대로 소아에서의 발생은 매우 드물다.⁶ 국내에서는 1992년 이후로 성인 증례들이 보고되었고 2005년에 처음으로 소아 환자가 보고되었다.^{7,8} 저자들은 15세 여아에서 국내문헌상에서 두 번째로 진단된 미만성 범세기관지염 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 15세, 여아

주소: 1년 이상의 만성 기침과 객담

현병력: 환자는 2013년 2월 좌측 꼭지돌기절제교정술(revisional matoidectomy)을 위해 수술 전 검사한 흉부 x선에서 2009년에 검사한 흉부 x선(Fig. 1A)에서는 보이지 않았던 전 폐야에 작은 결절성 병변과 선상음영이 퍼져 있어(Fig. 1B) 흉부 전산화 단층촬영을 하였다. 흉부 전산화 단층촬영(Fig. 2A, B)에서 양측 하엽을 위주로 다발 중심소엽성 결절과 기관지확장증이 있어 미만성 범세기관지염이 강하게 의심되어 추가로 정밀 검사를 하고자 하였으나 환자가 임의로 병원에 오지 않아 검사를 하지 못했다. 이후로 1년간 기침과 가래가 지속되었으며 점차 심해져 2014년 4월 다시 내원하였다.

과거력: 8세 이후로 만성 중이염과 만성 부비동염으로 자주 치료 받았고 2009년 본원에서 좌측 고막꼭지돌기절제술을 하였다.

흡연력: 직접흡연(0.5갑/년), 간접흡연(약 2년간 주 2회 이하)

가족력: 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 키 157.6 cm (25–50 백분위수), 몸무게 50.1 kg (25–50 백분위수), 체질량지수 20.17 kg/m²였다. 활력징후는 심박수 분당 70회, 호흡수 분당 20회, 혈압 100/80 mmHg, 산소포화도 98%였다. 양측 고막이 혼탁하였고 양측 비갑개 점막이 비대하고 창백하였으며 점액성 비루가 있었다. 흉부 진찰에서 외견상 이

Correspondence to: Hee Ju Park <http://orcid.org/0000-0002-2782-3918>
Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
Tel: +82-55-360-3150, Fax: +82-55-360-2181, E-mail: phj7294@hanmail.net
Received: August 11, 2015 Revised: October 22, 2015 Accepted: October 27, 2015

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

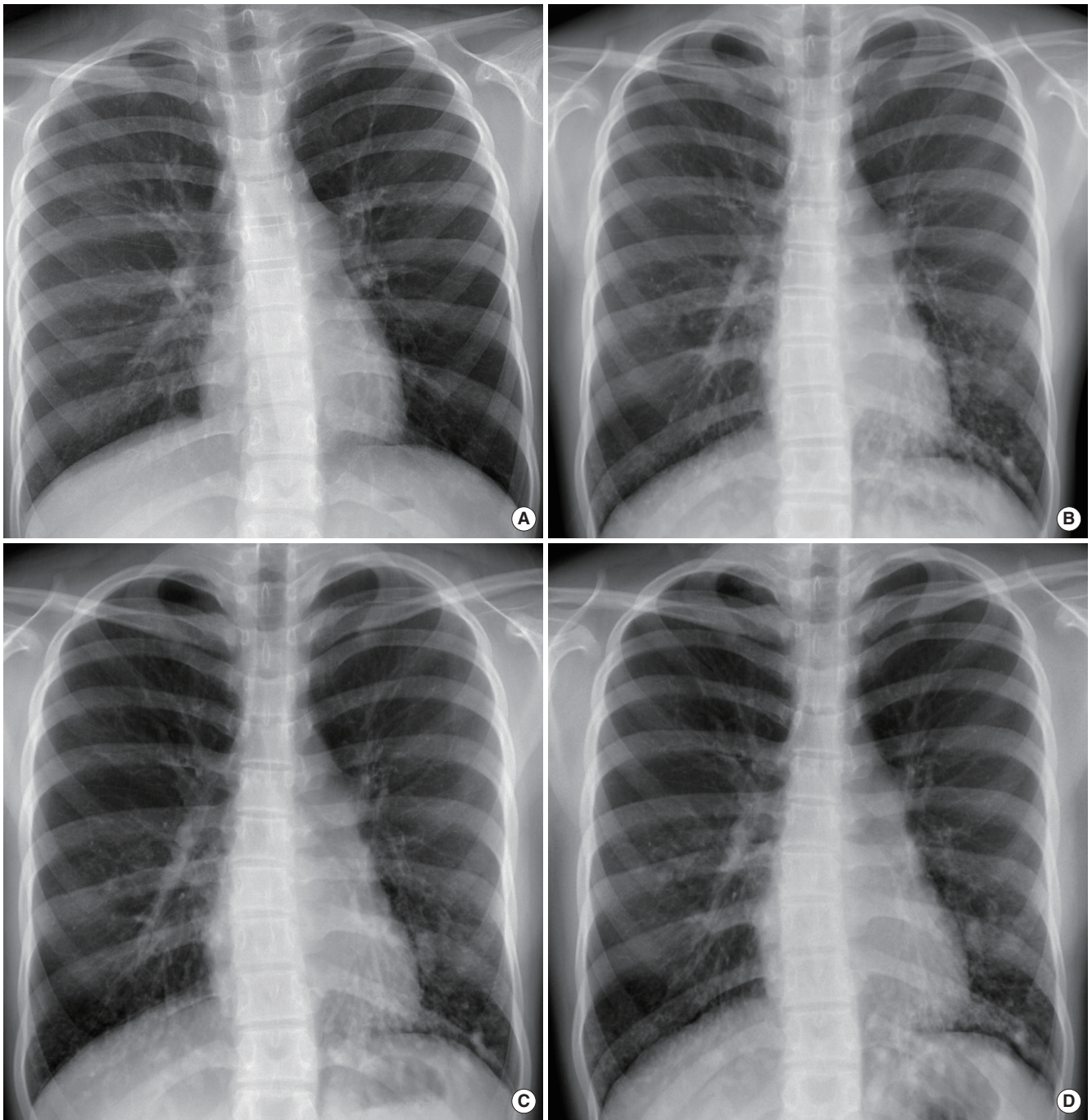


Fig. 1. Serial change of chest x-ray (A) in 2009; 4 years before diagnosis (B) in 2013; at initial diagnosis (C) in 2014; before treatment (D) in 2015; a year after treatment.

상은 없었고 거친 수포음이 들렸으며 심음은 정상이었다. 그 외 곤봉지 및 청색증도 없었다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액파른표본검사에서 혈색소 12.7 g/dL, 백혈구 8,930/ μ L (중성구 53.1%, 림프구 32.5%, 단핵구 10.8%, 호산구 3.2%, 호염기구 0.4%), 혈소판 265,000/ μ L였고, 혈액화학검사에서 간기능검사는 정상이었으며 폐렴미코플라스마

IgM 검사는 음성이었다. 산소 투여 없이 시행한 동맥혈가스분석 결과는 pH 7.38, HCO_3^- 19.9 mEq/L, pCO_2 33.2 mmHg, pO_2 72.0 mmHg, SaO_2 94.4%였다. 항핵항체는 1:40 (speckled pattern)이었고 항중성구세포질항체(myeloperoxidase, proteinase 3)와 저온응집소는 모두 음성이었다. 면역글로불린(IgG/A/M/E, IgG subclass), 보체(C3, C4, CH50) 및 림프구아형검사 등 면역 관련검사에서 이

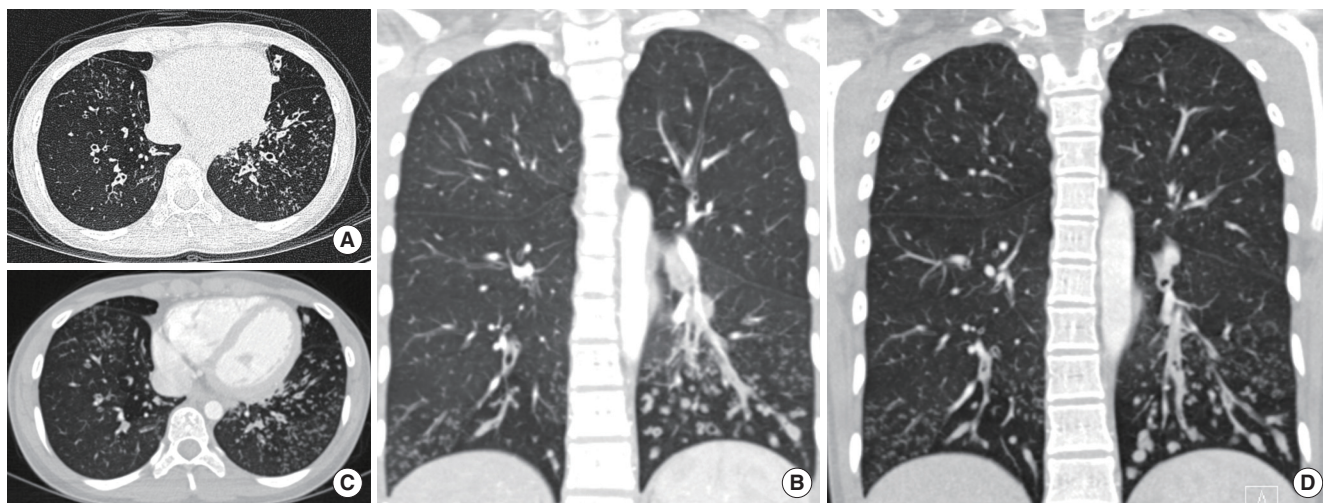


Fig. 2. Chest computed tomography at initial diagnosis (A, B) and before treatment (C, D).

상 소견은 없었다. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 유전자에 대한 염기서열분석 결과 낭성섬유증의 원인 돌연변이는 발견되지 않았으나 c. 1666A > G (p.Ile556Val) 변이가 동형접합(homozygous)으로 발견되었다.

흉부 x선(Fig. 1C) 및 전산화 단층촬영(Fig. 2C, D)에서 2013년 검사와 비교하였을 때 양측 하엽의 결정성 병변이 증가하였다. 폐기능검사에서 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)은 예측치의 83%, 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)은 62%였으며 FEV₁/FVC ratio는 71%였다. 일산화탄소확산능검사에서 14.9 mL/mmHg/min로 참고치의 69%였다.⁹

기관지경검사에서 기관 및 기관지에 다량의 화농성 객담이 있었고 기관지점막은 특이 소견이 없었다. 기관지폐포세척액검사에서 백혈구 3,122/μL (중성구 98%, 대식 세포 2%)였으며 세균배양검사, 진균배양검사, 폐렴미코플라스마검사(중합효소 연쇄반응) 및 결핵관련검사(항산균 도말 및 배양, 결핵균 중합효소 연쇄반응)에서 모두 음성이고 호흡기바이러스검사(실시간 중합효소 연쇄반응)에서 메타뉴모바이러스가 양성이었다. 기관지경을 통한 기관지점막 조직검사에서 만성 염증 외에 특이 소견은 없었고 전자현미경검사에서 기관지 점막의 섬모에 이상 소견은 없었다.

치료 및 경과: 본 증례에서 미만성 범세기관지염으로 진단하고 저용량의 마크로라이드(roxithromycin, 150 mg/day) 치료를 시작하였다. 치료 2개월 후부터 기침과 가래가 감소되었고 치료 6개월 후 폐기능검사에서 노력성폐활량은 예측치의 81%, 1초간노력성호기량은 63%, FEV₁/FVC ratio는 74%로 이전과 큰 변화는 없었다. 현재 치료 시작 후 1년이 경과한 상태로 흉부 x선에서 큰 변화를 보이지 않았으나(Fig. 1D) 신체 진찰에서 거친 수포음은 치료 1개월 후부터 들리지 않았고 호흡기 증상은 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)이 일상생활에 미치는 영

향을 평가하기 위한 검사인 COPD 평가검사(COPD assessment test)¹⁰를 기준으로 지속적인 호전(첫 내원 시 21점, 마지막 내원 시 8점)을 보이는 상태로 통원 치료 중이다.

고 찰

1969년 Yamanaka 등¹이 호흡세기관지의 만성 염증과 반복감염을 특징으로 하는 질병을 만성 기관지염과 구별하여 미만성 범세기관지염이라고 처음 명명한 이래로, 1980년대에 이르러서야 만성 폐쇄성 폐 질환과 구별된 질병으로 인정을 받았다.¹¹ 이 질병은 화농성 객담과 만성적인 기침이 수년간 지속되는 폐쇄성 기도 질환으로 치료를 받지 않을 경우 기관지확장증, 호흡부전으로 진행하여 결국에 사망하게 되는 나쁜 예후를 보인다.¹ 동아시아를 중심으로 아시아인에서 더 흔히 발생하지만 서구에서의 발생도 보고되고 있어 세계적인 분포를 띄며 주로 20-50대 젊은 성인에서 발생한다.¹¹ 1982년 일본 조사에 따르면 미만성 범세기관지염의 유병률은 100,000명당 11명이었고 성비의 뚜렷한 차이는 없었으며 환자의 2/3가 비흡연자였다.¹²

미만성 범세기관지염이 알려진 지 반세기가 지나도록 아직까지 정확한 발병 원인은 밝혀지지 않았다. 미만성 범세기관지염에서 녹농균이 중복감염된 증례들이 있으나⁴ 본 증례에서 검출되었던 메타뉴모바이러스 등 특정 바이러스 감염이 미만성 범세기관지염의 경과에 미치는 영향은 충분히 알려져 있지 않다. 동아시아인에서 더 높은 유병률을 보이는 것을 볼 때, 환경적 인자나 감염성 원인보다는 유전적 요인이 미만성 범세기관지염의 발병의 주요 원인일 것으로 여겨진다. 특히 Keicho와 Hijikata¹³에 따르면 특정 사람백혈세포항원(human leukocyte antigen) 하플로타입, 즉 일본인의 HLA-B54, 한국인의 HLA-A11이 미만성 범세기관지염의 발생과 연관성

이 높아서 이 질병이 HLA class I 유전자와 관련성이 있을 것으로 보고하였다. 또한 점액 관련 유전자가 미만성 범세기관지염 발생에 영향을 미칠 수 있다는 보고 등¹⁴을 볼 때 이 질병의 유전적 배경에 대한 연구가 발병기전을 규명하는 데 중요할 것으로 보인다. 본 증례에서 보였던 CFTR 유전자의 c. 1666A > G (p.Ile556Val) 변이는 만성 호흡기 질환과 연관성이 보고된 바 있으나 미만성 범세기관지염과의 관련성은 아직까지 불분명하다.¹⁵

본 증례에서는 수년 동안 만성부비동염과 만성중이염의 병력이 있었고 꼭지돌기염으로 2차례 꼭지돌기절제술을 하였을 정도로 만성적인 경과를 보였으며 특히 내원 1년 전부터 만성 기침과 객담의 병력을 보였다. 이와 같이 만성 부비동염의 병력이 있는 환자에서 만성 기침과 다량의 화농성 객담 및 운동성 호흡곤란 증상을 보이고 흉부 전산화 단층촬영에서 중심소엽 결절이 양 폐야 주변부에 분포할 경우 미만성 범세기관지염을 의심할 수 있다. 1998년에 제안된 진단 기준^{4,16}에 따르면, (1) 증상(만성 기침과 가래, 운동성 호흡곤란)과 (2) 만성 부비동염 병력 및 (3) 영상의학 소견(단순 x선이나 전산화 단층촬영에서 양측 미만성 소결절)이 모두 충족되면서, (4) 진찰 소견(거친 수포음)이나, (5) 검사 결과($FEV_1/FVC < 70\%$ 와 $PaO_2 < 80$ mmHg 모두 충족) 및 (6) 64 이상의 역가를 보이는 저온 응집소 중 두 가지 이상을 만족할 때 미만성 범세기관지염을 진단할 수 있다. 다만, 미만성 범세기관지염이 흔하지 않은 지역에서 상기 진단 기준을 만족하는 환자의 경우 폐조직검사를 통한 병리적 결과가 뒷받침되어야 한다. 본 증례에서는 1번, 2번, 3번, 4번 기준을 만족하였고 6번 기준은 만족하지 못하였다. 5번 기준의 경우 FEV_1/FVC 가 71%로 진단 기준보다 약간 높게 측정되었으나 진단 기준과의 차이가 미미하고 FEV_1 이 62%로 폐쇄성 기도 질환을 충분히 설명할 수 있었다. 그 외 Wegener 육아종증, Churg-Strauss 증후군, 면역결핍 질환, primary ciliary dysplasia, 낭성섬유증, 알레르기 기관지폐아스페르길루스증, 미코박테리아비움복합체 감염, 사르코이드증, 사람T세포림프친화바이러스 1형 관련 세기관지염 등의 질환을 감별해야 한다.

단순 흉부 x선검사에서 보이는 특징적인 소견은 직경 2 mm 이내의 작은 결절이 양쪽 폐 기저부를 중심으로 보이는 광범위한 파종성 음영이며 폐의 과팽창 또한 보일 수 있다. 병변이 진행하였을 경우 기관지확장증을 시사하는 고리모양의 음영이 관찰될 수 있다. 전산화 단층촬영은 병리적 소견과 더불어 미만성 범세기관지염 진단에 결정적인 단서를 제공해 주는데, 말초기도의 염증성 병변을 시사하는 소엽중심성 결절 형태로 기관지혈관분지와 선형의 음영으로 연결되어 분포하며 보다 진행할 경우 기관지벽의 비후와 더불어 낭성 음영 및 근위부 기관지확장증이 동반될 수 있다.¹⁷ 특징적인 병리 소견은 호흡세기관지 주위로 점막 전 층에 걸쳐 림프구, 형질 세포 및 조세포가 침윤되고 육아조직이 증식하여 호흡세기관지가 좁아지고 근위부 막성세기관지가 이차적으로 확장되어, 궁극적

으로 기관지확장증이 생긴다.⁵

여러 치료에도 불구하고 1970년대까지는 미만성 범세기관지염 환자의 대부분이 사망하였다. 그러나, 1984년 Kudoh 등¹⁸이 장기간의 저용량 에리트로마이신 치료가 미만성 범세기관지염에 효과적이라고 보고한 이후, 저용량 마크롤라이드가 확실한 치료법으로 자리잡았다.¹⁹ 미만성 범세기관지염에 대한 마크롤라이드의 작용기전에는 기도 내 분비물 감소, 중성구 감소 및 염증성 사이토카인 분비 억제, 림프구 축적 및 대식 세포 억제, 다른 세균의 독성 감소 등이 있다.⁴ 미만성 범세기관지염에 대한 효과가 증명된 이후로 저용량 마크롤라이드는 만성 폐쇄성 폐 질환, 낭성섬유증, 이식 후 폐쇄세기관지염, 만성기침, 천식 및 기관지확장증 등과 같은 만성염증성 호흡기질환의 치료법으로 연구되었는데, 다만 미만성 범세기관지염, 낭성섬유증 및 만성 폐쇄성 폐 질환에서는 효과적인 치료법으로 현재까지 사용되고 있다.²⁰

이번 보고는 2005년 국내 12세 여아에서 미만성 범세기관지염이 보고된 이후로 소아청소년에서 확인된 두 번째 환자이다. 만성 부비동염의 병력이 있으면서 만성 중이염으로 인한 합병증으로 수차례 환기관 삽입 및 고막꼭지돌기절제술을 받았던 환자에서 미만성 범세기관지염을 진단하여 1년 동안 저용량 마크롤라이드(roxithromycin, 150 mg/day) 치료 후 증상의 호전을 보인 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Yamanaka A, Saiki S, Tamura S, Saito K. Problems in chronic obstructive bronchial diseases, with special reference to diffuse panbronchiolitis. *Naika* 1969;23:442-51.
2. Azuma A, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. *Respirology* 2006;11:249-61.
3. Poletti V, Patelli M, Poletti G, Bertanti T, Spiga L. Diffuse panbronchiolitis observed in an Italian. *Chest* 1990;98:515-6.
4. Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 2012;33:297-305.
5. Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Motoi N, et al. Comparative clinicopathology of obliterative bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 2006;73:481-7.
6. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J* 2006;28:862-71.
7. Kim YW, Han SK, Shim YS, Kim KY, Han YC, Seo JW, et al. The first report of diffuse panbronchiolitis in Korea: five case reports. *Intern Med* 1992;31:695-701.
8. You JH, Lee HS, Lee KY, Hong JH, Lee MH, Lee BC. A case of diffuse panbronchiolitis developing in childhood. *Korean J Pediatr* 2005;48:97-100.
9. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests: a practical guide. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins, 2009.
10. Hwang YI, Jung KS, Lim SY, Lee YS, Kwon NH. A validation study for the Korean version of chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT). *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;74:256-63.
11. Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, Tamura M, Chijimatsu Y, Kira S,

- et al. Diffuse panbronchiolitis: a disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983;83:63-9.
12. Izumi T, Doi O, Nobuchi A, Homma Y, Kino N, Nakata K, et al. Nationwide survey of diffuse panbronchiolitis: annual report on the study of interstitial lung disease in 1982. Tokyo: Grant-in Aid from the Ministry of Health and Welfare of Japan, 1983:3-41.
13. Keicho N, Hijikata M. Genetic predisposition to diffuse panbronchiolitis. *Respirology* 2011;16:581-8.
14. Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Tsuchiya T, Ito H, Tokunaga K, et al. Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Hum Genet* 2011;129:117-28.
15. Jang MA, Kim SY, Jeong BH, Park HY, Jeon K, Kim JW, et al. Association of CFTR gene variants with nontuberculous mycobacterial lung disease in a Korean population with a low prevalence of cystic fibrosis. *J Hum Genet* 2013;58:298-303.
16. Nakata K. Revision of clinical guidelines for diffuse panbronchiolitis: annual report on the study of diffuse lung disease in 1998. Tokyo: Grant-in Aid from the Ministry of Health and Welfare of Japan, 1999:109-11.
17. Akira M, Kitatani F, Lee YS, Kita N, Yamamoto S, Higashihara T, et al. Diffuse panbronchiolitis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1988;168:433-8.
18. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987;25: 632-42.
19. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1829-32.
20. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013;42:239-51.